

AMINO ACID INFUSION SOLUTION

Patent Number: JP3264525
Publication date: 1991-11-25
Inventor(s): MUKAI KIYOSHI; others: 03
Applicant(s): OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
Requested Patent: JP3264525
Application: JP19900064606 19900314
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K31/195
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To provide the title infusion solution intended to maintain and improve the intestinal tract function of patients in an affected state, capable of inhibiting muscular protein catabolism and of promoting body protein synthesis, being no hard on liver and renal functions, containing each high proportion of a dipeptide of glutamine and branched chain amino acid.

CONSTITUTION: The objective infusion solution (A) containing free amino acid and a dipeptide of a glutamine selected from L-alanyl-L-glutamine, L-glutamyl-L-alanine, glycyl-L-glutamine and L-glutamyl-glycine and (B) having a composition range given in the table. The present infusion solution has also the following quantitative compositions: (1) the amount of the glutamine on a free basis accounts for 10-50 (pref. 20-40)% (w/w) of the whole amount of the amino acid and (2) the total amount of the branched chain amino acid and the glutamine (on a free basis) account for 30-70 (pref. 40-60)% (w/w) of the whole amount of the amino acid. It is preferable that, for the present infusion solution, the concentration of the whole amino acid fall between 8 and 30 (pref. 10-25)g/dl.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-264525

⑬ Int. Cl.⁵
A 61 K 31/195識別記号 A BY
ADD

⑭ 公開 平成3年(1991)11月25日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 アミノ酸輸液

⑯ 特 願 平2-64606

⑰ 出 願 平2(1990)3月14日

⑮ 発明者	向井 淨	徳島県板野郡松茂町広島字丸須1-9
⑮ 発明者	桑波田 十九男	徳島県鳴門市鳴門町高島字山路3-29
⑮ 発明者	青木 光夫	徳島県鳴門市鳴門町高島字中島161-4
⑮ 発明者	岩原 良晴	徳島県鳴門市撫養町立岩字七枚19-1
⑯ 出願人	株式会社大塚製薬工場	徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
⑯ 代理人	弁理士 三枝 英二	外2名

明細書

発明の名称 アミノ酸輸液

特許請求の範囲

① 遊離アミノ酸及びグルタミンのジペプチドを含有する下記組成範囲のアミノ酸輸液であって、グルタミンのジペプチドがL-アラニル-L-グルタミン、L-グルタミル-L-アラニン、グリシル-L-グルタミン及びL-グルタミル-グリシンから選ばれる少なくとも一種であり、遊離換算グルタミン量が総アミノ酸量の10~50%の範囲にあり、且つ分枝鎖アミノ酸と遊離換算グルタミンとの合計量が総アミノ酸量の30~70%の範囲にあることを特徴とするアミノ酸輸液。

L-アミノ酸及びジペプチド	組成範囲 (mg/dl)
ロイシン	1000~2000
イソロイシン	500~1600
バリン	500~1600

リジン	800~1600
スレオニン	400~700
トリプトファン	100~300
メチオニン	300~800
フェニルアラニン	600~1000
アルギニン	500~2500
ヒスチジン	200~800
アラニン	0~2000
グリシン	0~1000
プロリン	0~1000
セリン	0~500
システイン	0~200
チロシン	0~200
アスパラギン酸	0~300
グルタミン酸	0~300
グルタミンのジペプチド	1000~20000

[但し総アミノ酸量とはグルタミンのジペプチドと遊離アミノ酸との合計量を示す]。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はアミノ酸輸液、更に詳しくはグルタミンのジペプチドを含有するアミノ酸輸液に関する。

従来技術とその課題

経静脈用アミノ酸輸液は、各種疾患時或は術前術後等において、アミノ酸もしくは蛋白質を摂取する必要があるにもかかわらず之等を経口的に摂取できないか又は困難な場合の栄養補給を目的として広く利用されている。近年、飢餓時、外科的侵襲時等のストレス下では特に腸管でのグルタミン需要が増大し、腸管機能維持やアミノ酸代謝の円滑化のためにグルタミン投与の必要性が指摘されている。即ち、アスカナチラ (Askanazi et al) 及びソーバラ (Soubra et al) は、中等度以上の侵襲下の患者では、腸管でのグルタミン需要が増大し、筋肉でのグルタミン濃度が著しく低下すると報告している [アナルズ オブ サージェリー

— 3 —

充分であり上記の通り腸管萎縮は避けられず、しかもこの場合、上記 BCAA 不足による筋蛋白異化の抑制が不充分となる欠点がある。このように、従来のTPN用アミノ酸輸液は患者の栄養管理上で問題がある。また、重度侵襲下患者は正常人よりも高栄養・高カロリーの輸液を必要としているが、一般に腎機能が低下しているため、従来のアミノ酸輸液の適用によれば、水分過剰になりやすく、これが一層の腎機能低下を誘発するおそれがある。この問題を解消するためにも、高濃度のアミノ酸輸液の開発が望まれている。

また、ウィルモアラ (Willmore et al) は、特表昭63-501214号公報でグルタミンをアミノ酸輸液に添加して異化機能障害を治療することを開示しているが、不安定なグルタミンを使用しているために実用的でない。フィルストラ (Furst et al) は、ヨーロッパ特許公開公報第87750号において、L-アラニル-L-グル

(Annals of Surgery)、192卷、78頁、1980年；アーカイブス オブ サージェリー (Archives of Surgery)、120卷、66頁、1985年]。

このような状況下では、外部からグルタミンを与えることなく、筋肉組織の分解によりグルタミンが補給され、全身的グルタミン不足を生じ、ついには腸内織毛萎縮を招来し、腸管の機能が低下する。

一方、グルタミンは骨格筋や肝臓の総アミノ酸の約60%を占めるにもかかわらず、非必須アミノ酸であり、しかも水溶液中で不安定であることから、従来のアミノ酸輸液には含有されていない。かかるグルタミン又はその誘導体が添加されていない従来の高カロリー輸液 (TPN) 用アミノ酸輸液は、これを中等度～重度侵襲下患者に投与すると、該輸液中の分岐鎖アミノ酸 (BCAA、ロイシン+イソロイシン+バリン) がグルタミンを合成してグルタミン需要増大に対応するが、尚不

— 4 —

タミン又はグリシル-L-アラニル-L-グルタミンを添加したアミノ酸輸液が筋蛋白異化亢進時のグルタミン需要増大に対応し得る旨開示しているが、之等のグルタミン誘導体の添加量は少なく、従ってその効果も不充分であり、しかも該輸液は重度侵襲下患者に高栄養・高カロリー輸液として適用するには総アミノ酸 (TAA) 濃度が充分ではなく不適当である。

更に、既存のTPN用アミノ酸輸液 (「12% イスポート」、日本製薬製) に大量のグリシル-L-グルタミンを添加すると、腸管の粘膜萎縮は軽減できるが、アミノ酸インバランスのため肝臓に脂肪やグリコーゲンが蓄積するという不都合の生じることが報告されている [吉村ら、外科と代謝・栄養、23(4), 195(1989)]。

本発明の目的は、各種侵襲下にある患者の不均衡化した体内アミノ酸パターンを是正し、腸管機能の維持・改善を図り、筋蛋白の異化を阻止し、

体蛋白合成を促進し、肝腎機能に負担をかけない高濃度のバランスのとれたアミノ酸輸液を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明は上記課題を解決するものであり、殊に重度侵襲下や栄養摂取不良状態等での体内アミノ酸動態についてグルタミン及びBCAAを中心として検討を加えた結果完成されたものである。

即ち、本発明は遊離アミノ酸及びグルタミンのジペプチドを含有する下記組成範囲のアミノ酸輸液であって、グルタミンのジペプチドがL-アラニル-L-グルタミン、L-グルタミル-L-アラニン、グリシル-L-グルタミン及びL-グルタミルグリシンから選ばれる少なくとも一種であり、遊離換算グルタミン(Glu)量がTAA量〔但しTAA量とはグルタミンのジペプチドと遊離アミノ酸との合計量を示す〕の10～50w/w%の範囲にあり且つBCAAとGluとの合計量が

TAA量の30～70w/w%の範囲にあることを特徴とするアミノ酸輸液に係る。

L-アミノ酸及びジペプチド	組成範囲 (mg/dl)
ロイシン	1000～2000
イソロイシン	500～1600
バリン	500～1600
リジン	800～1600
スレオニン	400～700
トリプトファン	100～300
メチオニン	300～800
フェニルアラニン	600～1000
アルギニン	500～2500
ヒスチジン	200～800
アラニン	0～2000
グリシン	0～1000
プロリン	0～1000
セリン	0～500
システイン	0～200

— 7 —

チロシン	0～200
アスパラギン酸	0～300
グルタミン酸	0～300
グルタミンジペプチド	1000～20000

本発明のアミノ酸輸液においては、システインはその一部又は全部をシスチン及び/又はメチオニンで代替でき、チロシンはその一部又は全部をフェニルアラニンで代替できる。

本発明のアミノ酸輸液は外科侵襲、敗血症、多臓器不全症、癌、熱症等の各種の中等度～重度侵襲下患者にTPN用輸液として有利に適用でき、その適用によって、窒素出納の改善、筋蛋白異化の抑制、体蛋白合成の促進等を計り得ることは勿論のこと、筋肉や諸臓器、特に腸管機能の維持に優れた効果を発揮し得、しかも脂肪肝や高アンモニア血症等の副作用の心配はない。

本発明においてグルタミンのジペプチドとしては、L-アラニル-L-グルタミン、L-グルタミ

ミル-L-アラニン、グリシル-L-グルタミン及びL-グルタミルグリシンから選択される少なくとも一種が用いられる。之等ジペプチドは、溶解度が高く、加熱滅菌時に分解することなく、動物体内での利用率も高い。之等の中でもL-アラニンのジペプチドは、各種侵襲下においても生体での代謝速度が速くよく利用され、しかもL-アラニンはブールが大きく窒素キャリヤーとして重要な働きをするため、より好ましい。該グルタミンのジペプチドは、その投与により殊に体内グルタミン濃度を高め、筋肉や諸臓器、特に腸管でのグルタミン需要に対応し、腸管機能の維持に優れた効果を発揮する。

本発明アミノ酸輸液において上記グルタミンのジペプチドは、遊離換算グルタミンとしてTAA量の10～50w/w%、好ましくは20～40w/w%含有される量とされる。これが10w/w%より余りに少ないとグルタミン需要増大に応じら

— 8 —

— 9 —

—147—

— 10 —

れず、本発明所期の充分な効果は得られず、逆に 5.0%を越えて高すぎると高アンモニア血症を発症しやすくなり、窒素出納も悪くなる。

本発明における上記グルタミンのジペプチドを除く他のアミノ酸成分は、重度侵襲下の患者用に開発されたアミノ酸処方、即ち BCAA量を高くし、芳香族アミノ酸含量を若干低くする等の工夫を加えた処方とされ、これと上記グルタミンのジペプチドとの組成範囲は前記表に示したものとされる。特に本発明のアミノ酸輸液は下表のアミノ酸組成であるのが好ましい。

L-アミノ量及びジペプチド	好適組成範囲 (mg/dl)
ロイシン	1100～1500
イソロイシン	500～1500
バリン	500～1500
リジン	800～1500
スレオニン	450～700
トリプトファン	150～250

- 11 -

した点に特徴があり、これに基づいて BCAAと Glnとの合計量は TAA量の 30～70%、好ましくは 40～60%の範囲に設定されている。

尚、特に高カロリー・高蛋白を必要とする侵襲下患者へのアミノ酸輸液の適用の場合、該輸液は水分の投与量をできるだけ少なくして腎負担を軽くする必要があるため、本発明輸液は TAA濃度を 8～30 g/dl程度、より好ましくは 10～25 g/dl程度の範囲に調製されるのが望ましい。

本発明アミノ酸輸液の調製方法は公知のアミノ酸輸液と同様の方法に従うことができる。アミノ酸原料は、結晶状アミノ酸であるのが好ましく、通常遊離アミノ酸形態で用いられるが、特に遊離形態である必要はなく、慣用される各種の水溶性塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等の金属塩、塩酸塩、硫酸塩等の鉱物塩、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩等の有機酸塩等の薬理学的に許容される

メチオニン	350～800
フェニルアラニン	600～800
アルギニン	600～2200
ヒスチジン	250～700
アラニン	0～2000
グリシン	0～1000
プロリン	0～600
セリン	0～400
システイン	0～150
チロシン	0～150
アスパラギン酸	0～150
グルタミン酸	0～200
グルタミンのジペプチド	3000～15000

また本発明のアミノ酸輸液は、重度侵襲下の患者における筋蛋白異化を抑制し体蛋白合成を促進させる作用のある BCAA濃度を上記の通り高く設定し、同時に Glnを TAA量の 10～50%、好ましくは 20～40%の高比率で配合

- 12 -

塩の形態で用いることもできる。

本発明アミノ酸輸液は、上記の通り常法に従って所定のアミノ酸及びグルタミンのジペプチドを注射用蒸留水に混合溶解して調製できるが、他に必要に応じて安定化剤、例えば亜硫酸水素ナトリウム等や pH調節剤、例えば塩酸、酢酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、水酸化ナトリウム等の各種添加剤を添加配合することもできる。

本発明輸液は上記で調製される溶液を 0.45 μ mメンブランフィルターで汎過し、汎液をバイアルに充填し、空間部を窒素ガスで置換後、閉塞し、100～121°C程度で 20～60分間程度加熱滅菌して製品とされる。

こうして得られる本発明アミノ酸輸液は、外科侵襲、敗血症、多臓器不全症、癌、熱症等の各種の中等度～重度侵襲下患者の静脈内に単独で投与することもできるが、ブドウ糖、脂肪、電解質、ビタミン等と併用してTPN投与するのが好適で

- 13 -

-148-

- 14 -

ある。投与量は、投与すべき患者の疾患状態や目的とする治療効果等に応じて適宜決定される。一般に、1人1日当たり100～1500ml程度の範囲とするのが好ましい。

発明の効果

本発明のアミノ酸輸液は、水溶液中で安定で且つ侵襲下の生体に容易に利用されるグルタミンのジペプチド及びBCAAを高比率で配合し、またTAA濃度を高くしたことに基づき、侵襲により機能低下しやすい腸管の機能を維持、改善し、筋蛋白異化の阻止及び体蛋白合成の促進を図り、小容量で高栄養・高カロリー輸液を可能とし、更に腎臓に過度の負担をかけなくてすむ効果を有する。

実施例

本発明を更に詳しく説明するために、以下に実施例及び薬理試験例を挙げる。

実施例 1

下記第1表に示した処方のアミノ酸及びレーア

ラニルーレーグルタミンを注射用蒸留水に溶解し、安定化剤として亜硫酸水素ナトリウムを30mg/dl添加し、酢酸を用いてpHを7.0に調節した。その後0.45μmメンブランフィルターで汎過し、汎液をバイアルに分注し、窒素ガスで置換後、閉塞し、105℃で40分間高压蒸気滅菌した。

第1表

レーアミノ酸及びジペプチド	配合量 (mg/dl)
ロイシン	1400
イソロイシン	800
バリン	800
リジン酢酸塩	1481
(リジンとして)	1050
スレオニン	570
トリプトファン	200
メチオニン	390
フェニルアラニン	700
アルギニン	1050

— 15 —

ヒスチジン	500
グリシン	101
レーアラニル-レーグルタミン	7439
(グルタミンとして)	50000
(アラニンとして)	3051
TAA	15.0% / %
Gln / TAA	33.3% / %
(BCAA+Gln) / TAA	53.3% / %

実施例 2

実施例1と同様にして、下記第2表のアミノ酸輸液を製造した。

第2表

レーアミノ酸及びジペプチド	配合量 (mg/dl)
ロイシン	1400
イソロイシン	800
バリン	800
リジン酢酸塩	1481
(リジンとして)	1050

スレオニン	570
トリプトファン	200
メチオニン	390
フェニルアラニン	700
アルギニン	1050
ヒスチジン	500
チロシン	18
システイン	35
プロリン	174
レーアラニル-レーグルタミン	5722
グリシン-レーグルタミン	1597
(グルタミンとして)	50000
(アラニンとして)	2347
(グリシンとして)	590
TAA	15.0% / %
Gln / TAA	33.3% / %
(BCAA+Gln) / TAA	53.3% / %

実施例 3

— 17 —

—149—

— 18 —

実施例 1 と同様にして、下記第 3 表のアミノ酸輸液を製造した。

第 3 表

レ-アミノ量及びリババチド	配合量 (mg/dl)
ロイシン	1400
イソロイシン	800
バリン	800
リジン酢酸塩	1481
(リジンとして)	1050
スレオニン	570
トリプトファン	200
メチオニン	390
フェニルアラニン	700
アルギニン	1050
ヒスチジン	500
プロリン	376
セリン	225
システイン	100

- 19 -

チロシン	50
アスパラギン酸	100
L-アラニル-L-グルタミン	6689
(グルタミンとして)	4500
(アラニンとして)	2743
TAA	15.0w/w%
Gln/TAA	30.0w/w%
(BCAA+Gln)/TAA	50.0w/w%

実施例 4

実施例 1 と同様にして、下記第 4 表のアミノ酸輸液を製造した。

第 4 表

レ-アミノ量及びリババチド	配合量 (mg/dl)
ロイシン	1232
イソロイシン	550
バリン	610
リジン酢酸塩	2103
(リジンとして)	1491

- 20 -

スレオニン	540
トリプトファン	180
メチオニン	710
フェニルアラニン	870
アルギニン	662
ヒスチジン	296
グリシン	420
L-アラニル-L-グルタミン	7439
(グルタミンとして)	5005
(アラニンとして)	3051
TAA	15.0w/w%
Gln/TAA	33.4w/w%
(BCAA+Gln)/TAA	49.3w/w%

実施例 5

実施例 1 と同様にして、下記第 5 表のアミノ酸輸液を製造した。

レ-アミノ量及びリババチド	配合量 (mg/dl)
ロイシン	1200
イソロイシン	1000
バリン	1000
リジン酢酸塩	1975
(リジンとして)	1400
スレオニン	600
トリプトファン	160
メチオニン	500
フェニルアラニン	800
アルギニン	1500
ヒスチジン	700
グリシン	690
プロリン	550
セリン	200
システイン	100
チロシン	50

- 21 -

-150-

- 22 -

アスパラギン酸	150
L-グルタミル-L-アラニン	6400
(グルタミンとして)	4306
(アラニンとして)	2625
TAA	17.0 w/w %
Gln/TAA	25.3 w/w %
(BCAA+Gln)/TAA	44.2 w/w %

実施例 6

実施例 1 と同様にして、下記第 6 表のアミノ酸輸液を製造した。

第 6 表

L-アミノ酸量及びラベラド	配合量 (mg/dl)
ロイシン	1300
イソロイシン	1000
バリン	1000
リジン酢酸塩	1975
(リジンとして)	1400
スレオニン	600

- 23 -

実施例 7

実施例 1 と同様にして、下記第 7 表のアミノ酸輸液を製造した。

第 7 表

L-アミノ酸量及びラベラド	配合量 (mg/dl)
ロイシン	1400
イソロイシン	1200
バリン	1200
リジン酢酸塩	1692
(リジンとして)	1200
スレオニン	500
トリプトファン	250
メチオニン	400
フェニルアラニン	500
アルギニン	1200
ヒスチジン	600
プロリン	600
セリン	200

- 25 -

トリプトファン	200
メチオニン	500
フェニルアラニン	800
アルギニン	1500
ヒスチジン	700
プロリン	400
セリン	200
システィン	100
チロシン	50
アスパラギン酸	150
L-グルタミル-L-アラニン	6600
L-グルタミル-グリシン	2500
(グルタミンとして)	6239
(アラニンとして)	2707
(グリシンとして)	924
TAA	19.0 w/w %
Gln/TAA	32.8 w/w %
(BCAA+Gln)/TAA	50.2 w/w %

- 24 -

システィン	100
チロシン	50
アスパラギン酸	150
L-アラニル-L-グルタミン	7450
グリシン-L-グルタミン	3000
(グルタミンとして)	7171
(アラニンとして)	3055
(グリシンとして)	1108
TAA	20.0 w/w %
Gln/TAA	35.9 w/w %
(BCAA+Gln)/TAA	54.9 w/w %

薬理試験例

体重 250 g のウイスター系雄性ラットに 5 % カゼイン食 1 日 5 g のみを与えて 7 日間飼育し、低栄養とした。その後手術侵襲としてネンブタール麻酔下に創状突起下を腹部正中線に沿って約 4 cm 切開し、腸を腹腔外に出して 30 分間空気曝露した。この 30 分間に頸静脈より上大静脈起始

-151-

- 26 -

部にシリコンラバーカーテルを挿入留置し、無拘束下に連続輸注できるようにした。腸管を腹腔内にもどし、腹壁を縫い合わした後、ただちに実施例3で得た本発明アミノ酸輸液を2.0 g N/kg/day の速度で7日間TPN投与した(本発明群)。

また、比較輸液として「アミパレン」(大塚製薬(株)製)を上記本発明群と等N量(2.0 g/kg/day)投与した群(比較群)を設けた。

尚、同時にグルコース、脂肪を両群共、等量投与し、総投与カロリーをほぼ286 kcal/kg/dayとした。また、電解質及びビタミン類も必要量を投与した。

上記TPNの開始7日後に、各群ラット(各12匹)の体重及び空腸湿重量を測定した。尿量は、実験期間中毎日測定し、総窒素排泄量を微量窒素分析装置(TN-7型、柳本製作所製)で測定し、窒素出納(投与窒素量-尿中排泄窒素量)

- 27 -

第8表

測定項目	比較群	本発明群	有意差検定
体重増加率(%)	+8.1±2.6	+14.6±3.2	**
窒素出納(mg/day)	+128±23	+183±29	**
空腸湿重量(mg/cm)	24.5±3.2	38.4±3.9	**
空腸粘膜の重量(mg/cm)	17.4±0.8	21.3±1.1	**
空腸粘膜の蛋白量(mg/cm)	1.8±0.3	3.3±0.3	**
空腸粘膜のDNA量(μg/cm)	245±11	288±19	**
空腸粘膜のSucrase(nmol/cm/min)	112±28	178±31	**

mean±SD, n=12, **: p<0.01

第8表より、本発明群では比較群に比べて体重増加率、窒素出納が有意に良好であり、優れた栄養効果を有することが明らかである。

また本発明群では、空腸湿重量、空腸粘膜の重量、蛋白量、DNA量が比較群に比べて有意に高

を算出した。更に空腸粘膜の重量、蛋白量、DNA及びSucrase活性を測定した。

測定方法は、下記の文献に記載の方法に準じた。

蛋白量: Lowry et al, J. Biol. Chem., 193, 265(1951)

DNA: Schneider, J. Biol. Chem., 164, 747(1946)

Sucrase活性: Dahlqvist, Anal. Biochem., 22, 99(1968)

測定結果を下記第8表に示す。

- 28 -

値であり、このことから小腸の萎縮が本発明アミノ酸輸液によるL-アラニル-L-グルタミンの投与により抑制されていることが判る。

更に本発明群におけるSucrase活性が高いことは、本発明輸液によるL-アラニル-L-グルタミン投与により、小腸機能が改善されたことを明らかにしている。

(以上)

代理人弁理士三枝英二